



TITLE:

神経突起変性の定量的評価のための 画像解析処理システム開発

AUTHOR(S):

赤池, 昭紀

CITATION:

赤池, 昭紀. 神経突起変性の定量的評価のための画像解析処理システム
開発. 2004

ISSUE DATE:

2004-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/77715>

RIGHT:

p.27-337は学術雑誌掲載論文の抜き刷り、出版社に著作権許諾が得られていないため未掲載。

神経突起変性の定量的評価のための
画像解析処理システム開発

(課題番号 13557203)

平成 13 年度～平成 15 年度科学研究費補助金
(基盤 (B) (2))
研究成果報告書

平成 16 年 3 月

研究代表者 赤 池 昭 紀
(京都大学薬学研究科 教授)

神経突起変性の定量的評価のための
画像解析処理システム開発

(課題番号 13557203)

平成 13 年度～平成 15 年度科学研究費補助金
(基盤 (B) (2))
研究成果報告書

平成 16 年 3 月

研究代表者 赤 池 昭 紀
(京都大学薬学研究科 教授)

はしがき

老年痴呆を含む種々の中枢神経変性疾患は脳内の特定部位のニューロン死を伴うことから、障害性の要因からニューロンを保護する薬物を開発することにより、これらの疾患を予防、治療することが可能になると考えられている。中枢神経系におけるニューロン死の主たる要因の一つとして、脳内で過剰に遊離されたグルタミン酸の毒性が注目されており、我々はこれまで細胞死を指標として、グルタミン酸神経毒性の機序とそれに対する保護因子の作用について検討を行ってきた。

一方、多くの神経変性疾患においては、細胞死と同時に、あるいはそれに先行して神経突起の退縮・変性が観察される。軸索や樹状突起といった神経突起の変性は、ニューロン間の適切なネットワークの喪失、すなわち神経機能の喪失につながることから極めて重要な現象である。また我々は以前に、標的部位へ線維投射を形成した中脳ドパミンニューロンはグルタミン酸神経毒性に対して抵抗性を示すことを見出している。これらのことから、神経線維の投射の形成や神経突起の形態変化を客観的に定量化する方法を開発することは、神経変性とその防御、および神経再生の機構を検討していくうえで必須であると考えた。そこで本研究では、中枢神経組織の培養切片あるいは単離培養ニューロンの画像をオンライン処理してコンピュータに記憶させ、神経線維の投射密度、突起長・分岐数等の神経突起の形態に関する定量的な評価を行うシステムを構築した。次いでこの解析システムを用いて、ニューロン変性およびニューロンの保護に関する検討を行い、以下の知見を得た。

(1) 視神経の投射先である上丘に予め DiI を注入した新生仔ラットより網膜組織培養を作成し、逆行性に蛍光標識された網膜神経節細胞 (RGC) の形態を観察した。RGC は網膜組織内で一平面上に並んだ蛍光スポットとして観察された。この蛍光スポットの数は培養日数が経過するにつれて減少し、また細胞の萎縮を反映すると思われる各スポットのサイズの減少が認められた。DiI によって明るく標識され、円形の明確な境界を有し、かつ蛍光標識されたスポットの面積が $40 \mu\text{m}^2$ 以上、 $300 \mu\text{m}^2$ 以下のものを生存 RGC と判定した。このような判定基準の妥当性は、生細胞を選択的に標識する calcein-AM による染色像との比較によって確認された。タンパク合成阻害薬である cycloheximide、あるいは RNA 合成阻害薬である actinomycin D を培養開始時から

培地に添加すると、RGC の生存率の低下は有意かつ顕著に抑制された。Caspase-3 選択的阻害薬である DEVD を処置した場合にも RGC の生存率の経日的減少は有意に抑制された。また、TUNEL 染色法を用いて DNA の断片化について検討したところ、培養 2 日目の網膜組織片において神経節細胞層に局限した TUNEL 陽性反応が観察された。これらの結果は、経日的な RGC 生存率の低下がアポトーシスの誘導を主要因としていることを示している。さらに、NO 合成酵素 (NOS) の阻害薬である L-NAME、あるいは神経型 NOS の比較的選択的な阻害薬である 7-nitroindazole は RGC の生存率の低下を有意かつ顕著に抑制した。一方で、誘導型 NOS を阻害する aminoguanidine には保護作用が見られなかったことから、神経型 NOS 由来の NO が RGC のアポトーシス誘導に重要な役割を担っていることが示唆された。

NO による RGC の障害について、さらに全身動物を用いた検討を行ったところ、ラット眼の硝子体内に投与した NO ドナーが RGC に対して選択的な細胞毒性を発揮することを見出した。NO ドナーの毒性は MK-801 によって抑制されたことから、一部には NMDA 受容体の活性化を介していることが判明した。また、BDNF や CNTF といった神経栄養因子の硝子体内同時投与、あるいは selegiline の末梢投与によって、NO ドナーによる RGC の細胞死誘導は有意に抑制された。Selegiline は NMDA の硝子体内投与によって惹起される RGC の細胞死をも有意に抑制した。

(2) 培養中脳切片を高濃度の Mg^{2+} を含む培地中で維持するか、あるいは NMDA 受容体遮断薬を培養中脳切片に長期間適用することによって、中脳切片内のドパミンニューロン数が顕著に減少することを見出した。これらの処置後に残存しているドパミンニューロンには神経突起の著しい発達不全が認められた。このような高 Mg^{2+} あるいは NMDA 受容体遮断薬の効果は、培養開始時から 1 週間後までの適用で最も効果的に認められた。一方、アデニル酸シクラーゼ活性化薬や cyclic AMP アナログを共適用しておくと高 Mg^{2+} あるいは NMDA 受容体遮断薬長期間処置の効果は消失した。これらの結果から、自発的神経活動に伴って生じる適度の NMDA 受容体活性化が中脳ドパミンニューロンの初期発達および生存維持において重要な寄与をしていること、この効果に cyclic AMP 系の情報伝達経路の活性化が関与していることが示唆された。

(3) 牛胎仔血清のエーテル抽出物が NO を介するグルタミン酸神経毒性に対して保護作用を示すことに着目し、その神経保護活性成分の同定を試みた結果、分子量 382 の新規低分子量神経保護活性物質を発見し、セロフェンド酸 (serofendic acid) と命名

した。セロフェンド酸の基本骨格は *atisane* と呼ばれる環状ジテルペンであり、*methylsulfoxide* 側鎖をもつ。セロフェンド酸の化学構造はこれまでに全く報告のない新規なものであり、環状ジテルペノイド構造はほ乳類に由来する化合物としては最初の発見である。セロフェンド酸はグルタミン酸神経毒性と NO 神経毒性に対して抑制作用を発現し、NO の細胞毒性の実行分子であるヒドロキシラジカルの生成を抑制することにより、グルタミン酸や一酸化窒素の生理機能には影響せずに、その細胞毒性のみを選択的に抑制することが明らかになった。

以上のような研究の一環として、グルタミン酸および NO の関与するニューロン死とその保護に関する研究を、大脳皮質ニューロン (英文原著 10 報)、線条体ニューロン (英文原著 1 報)、黒質ドパミンニューロン (英文原著 8 報)、脊髄ニューロン (英文原著 2 報)、網膜ニューロン (英文原著 7 報) について行った。さらに、アフリカツメガエル卵母細胞翻訳系を用いた Ca^{2+} 透過性チャネル機能の解析 (英文原著 3 報)、網膜虚血および脳虚血に関する研究 (英文原著 3 報)、モノアミン系神経伝達増強薬の作用の解析 (英文原著 2 報)、および脊髄ニューロンの電気生理学的研究 (英文原著 1 報) を実施することにより、中枢神経系におけるニューロン死制御機構に関する重要な知見を得た。さらに、本研究で開発した実験技術の応用展開による重要な研究成果の一つであるセロフェンド酸の発見に関しては新聞でも大きく報道された。セロフェンド酸に関する報道記事を参考資料として本報告書巻末に添付した。

グルタミン酸および NO 神経毒性は脳虚血などの原因による神経変性に関与することが報告されており、アルツハイマー病や脳血管性痴呆などの老年痴呆、またパーキンソン病などへの関与も指摘されている。しかしこれらの神経変性疾患に対して、神経保護作用に基づいた有効な治療薬はほとんど開発されていない。本研究の成果は、種々の神経変性疾患に関する新しい神経薬理学的アプローチを可能にするとともに、神経細胞変性の分子機構の解明のみならず、中枢神経保護薬の開発研究を推進するうえで重要な基礎的資料の提供するものである。

研究組織

研究代表者：赤池昭紀（京都大学薬学研究科薬品作用解析学分野・教授）

研究分担者：香月博志（京都大学薬学研究科薬品作用解析学分野・助教授）

久米利明（京都大学薬学研究科薬品作用解析学分野・助手）

研究協力者：吉田耕平、篠原温美、白川久志、高田悠記、田口良太、
河合裕子、作花範子、柴田治樹、中田大介、森 弘樹、
小坂田文隆、泉 安彦、伊藤 謙、伊藤 亮、藤本真二、
米澤 淳、加藤隆史、川戸優香、杉本充弘、西脇真由美、
野中美妃、山口俊明、大川原賦、小田 徹、中西正弥、
浜 康博、山本憲幸、高畑和恵、栃川宣永

共同研究者：京都大学薬学研究科生体機能解析学分野

佐藤公道（教授）、南 雅文（助教授）、中川貴之（助手）

京都大学薬学研究科医療薬理学分野

金子周司（助教授）、木下真理子、川上聖子

京都大学薬学研究科創薬神経科学講座

杉本八郎（教授）、新留徹広（助教授）、木原武士（助手）

京都大学医学研究科臨床神経学研究領域（神経内科学教室）

下濱 俊（助教授）、澤田秀幸（助手）

大阪赤十字病院

本田孔士（病院長）、柏井 聡（眼科部長）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合 計
平成13年度	8,900	0	8,900
平成14年度	2,600	0	2,600
平成15年度	2,600	0	2,600
総 計	14,100	0	14,100

研究発表

(1) 学会誌等

(1-A) 英文

- 1) Kihara, T., Shimohama, S., Sawada, H., Honda, K., Nakamizo, T., Shibasaki, H., Kume, T. and Akaike, A.
 α 7 nicotinic receptor transduces signals to phosphatidylinositol 3-kinase to block a β -amyloid-induced neurotoxicity.
J. Biol. Chem., 276, 13541-13546 (2001)
- 2) Honda, K., Shimohama, S., Sawada, H., Kihara, T., Nakamizo, T., Shibasaki, H. and Akaike, A.
Nongenomic antiapoptotic signal transduction by estrogen in cultured cortical neurons.
Neurosci. Res., 64, 466-475 (2001)
- 3) Katsuki, H., Tomita, M., Takenaka, C., Shirakawa, H., Shimazu, S., Ibi, M., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.
Superoxide dismutase activity in organotypic midbrain-striatum co-cultures is associated with resistance of dopaminergic neurons to excitotoxicity.
J. Neurochem., 76, 1336-1345 (2001)
- 4) Katsuki, H., Takenaka, C., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.
Requirement of neural activity for the maintenance of dopaminergic neurons in rat midbrain slice cultures.
Neurosci. Lett., 300, 166-170 (2001)
- 5) Shimazu, S., Takahata, K., Katsuki, H., Tsunekawa, H., Tanigawa, A., Yoneda, F., Knoll, J. and Akaike, A.
(-) -1- (Benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane enhances locomotor activity in rats due to its ability to induce dopamine release.
Eur. J. Pharmacol., 421, 181-189 (2001)
- 6) Ibi, M., Nakanishi, M., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Shimohama, S. and Akaike, A.
Protective effects of $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture.
Neuropharm., 40, 761-771 (2001)

- 7) Urushitani, M., Nakamizo, T., Inoue, R., Sawada, H., Kihra, T., Honda, K., Akaike, A. and Shimohama, S.
N-Methyl-D-Aspartate receptor-mediated mitochondrial Ca^{2+} overload in acute excitotoxic motor neuron death: a mechanism distinct from chronic neurotoxicity after Ca^{2+} influx.
Neurosci. Res., 63, 377-387 (2001)
- 8) Kanki, H., Kinoshita, M., Akaike, A., Satoh, M., Mori, Y. and Kaneko, S.
Activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor is essential for the opening of mouse TRP5 channels.
Mol. Pharm., 60, 989-998 (2001)
- 9) Kinoshita, M., Nukada, T., Asano, T., Mori, Y., Akaike, A., Satoh, M. and Kaneko, S.
Binding of $\text{G}\alpha_o$ N terminus is responsible for the voltage-resistant inhibition of α_{1A} (P/Q-type, $\text{Ca}_v2.1$) Ca^{2+} channels.
J. Biol. Chem., 276, 28731-28738 (2001)
- 10) Kitamura, Y., Ishida, Y., Takata, K., Kakimura, J.-i., Mizutani, H., Shimohama, S., Akaike, A. and Taniguchi, T.
 α -Synuclein protein is not scavenged in neuronal loss induced by kainic acid or focal ischemia.
Brain Res., 898, 181-185 (2001)
- 11) Kume, T., Asai, N., Nishikawa, H., Mano, N., Terauchi, T., Taguchi, R., Shirakawa, H., Osakada, F., Mori, H., Asakawa, N., Yonaga, M., Nishizawa, Y., Sugimoto, H., Shimohama, S., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.
Isolation of a diterpenoid substance with potent neuroprotective activity from fetal calf serum.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99, 3288-3293 (2002)
- 12) Terauchi, T., Asai, N., Yonaga, M., Kume, T., Akaike, A. and Sugimoto, H.
Synthesis and absolute configuration of serofendic acids.
Tetrahedron Lett., 43, 3625-3628 (2002)
- 13) Kume, T., Nishikawa, H., Taguchi, R., Hashino, A., Katsuki, H., Kaneko, S., Minami, M., Satoh, M. and Akaike, A.
Antagonism of NMDA receptors by σ receptor ligands attenuates chemical ischemia-induced neuronal death in vitro.
Eur. J. Pharmacol., 455, 91-100 (2002)
- 14) Shirakawa, H., Katsuki, H., Kume, T., Kaneko, S., Ito, J. and Akaike, A.
Regulation of N-methyl-D-aspartate cytotoxicity by neuroactive steroids in rat cortical neurons.
Eur. J. Pharmacol., 454, 165-175 (2002)

- 15) Kihara, T., Shimohama, S., Sawada, H., Honda, K., Nakamizo, T., Kanki, R., Yamashita, H. and Akaike, A.
Protective effect of dopamine D2 agonists in cortical neurons via the phosphatidylinositol 3 kinase cascade.
J. Neurosci. Res., 70, 274-282 (2002)
- 16) Sawada, H., Ibi, M., Kihara, T., Honda, K., Nakamizo, T., Kanki, R., Nakanishi, M., Sakka, N., Akaike, A. and Shimohama, S.
Estradiol protects dopaminergic neurons in a MPP⁺Parkinson's disease model.
Neuropharm., 42, 1056-1064 (2002)
- 17) Katayama, T., Minami, M., Nakamura, M., Ito, M., Katsuki, H., Akaike, A. and Satoh, M.
Excitotoxic injury induces production of monocyte chemoattractant protein-1 in rat cortico-striatal slice cultures.
Neurosci. Lett., 328, 277-280 (2002)
- 18) Manabe, S., Kashii, S., Honda, Y., Yamamoto, R., Katsuki, H. and Akaike, A.
Quantification of axotomized ganglion cell death by explant culture of the rat retina.
Neurosci. Lett., 334, 33-36 (2002)
- 19) Wang, X., Kashii, S., Zhao, L., Tonchev, B. A., Katsuki, H., Akaike, A., Honda, Y., Yamashita, J. and Yamashima, T.
Vitamin B6 protects primate retinal neurons from ischemic injury.
Brain Res., 940, 36-43 (2002)
- 20) Yasuyoshi, H., Kashii, S., Kikuchi, M., Zhang, S., Honda, Y. and Akaike, A.
New insight into the functional role of acetylcholine in developing embryonic rat retinal newrons.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 43, 446-451 (2002)
- 21) Yoshida, K., Nakagawa, T., Kaneko, S., Akaike, A. and Satoh, M.
Adenosine 5'-triphosphate inhibits slow depolarization induced by repetitive dorsal root stimulation via P2Y purinoceptors in substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord slices with the dorsal root attached.
Neurosci. Lett., 320, 121-124 (2002)
- 22) Kaneko, S., Cooper, B. C., Nishioka, N., Yamasaki, H., Suzuki, A., Jarvis, E. S., Akaike, A., Satoh, M. and Zamponi, W. G.
Identification and characterization of novel human Ca_v2.2(α_{1B}) calcium channel variants lacking the synaptic protein interaction site.
J. Neurosci., 22, 82-92 (2002)

- 23) Takahata, K., Katsuki, H., Kobayashi, Y., Muraoka, S., Yoneda, F., Kume, T., Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.
Protective effects of selegiline and desmethylselegiline against N-methyl-D-aspartate-induced rat retinal damage.
Eur. J. Pharmacol., 458, 81-89 (2003)
- 24) Nakamizo, T., Kawamata, J., Yoshida, K., Kawai, Y., Kanki, R., Sawada, H., Kihara, T., Yamashita, H., Shibasaki, H., Akaike, A. and Shimohama, S.
Phosphodiesterase inhibitors are neuroprotective to cultured spinal motor neurons.
J. Neurosci. Res., 71, 485-495 (2003)
- 25) Kitamura, Y., Ishida, Y., Takata, K., Mizutani, H., Kakimura, J., Inden, M., Nakata, J., Taniguchi, T., Tsukahara, T., Akaike, A. and Shimohama, S.
Hyperbilirubinemia protects against focal ischemia in rats.
J. Neurosci. Res., 71, 544-550 (2003)
- 26) Osakada, F., Hashino, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.
Neuroprotective effects of α -tocopherol on oxidative stress in rat striatal cultures.
Eur. J. Pharmacol., 465, 15-22 (2003)
- 27) Takahata, K., Katsuki, H., Kume, T., Nakata, D., Ito, K., Muraoka, S., Yoneda, F., Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.
Retinal neuronal death induced by intraocular administration of a nitric oxide donor and its rescue by neurotrophic factors in rats.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 44, 1760-1766 (2003)
- 28) Katsuki, H., Shibata, H., Takenaka, C., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.
N-Methyl-D-aspartate receptors contribute to the maintenance of dopaminergic neurons in rat midbrain slice cultures.
Neurosci. Lett., 341, 123-126 (2003)
- 29) Takada, Y., Yonezawa, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Sugimoto, H. and Akaike, A.
Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 306, 772-777 (2003)
- 30) Takahata, K., Katsuki, H., Kume, T., Ito, K., Tochikawa, Y., Muraoka, S., Yoneda, F., Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.
Retinal neurotoxicity of nitric oxide donors with different half-life of nitric oxide release: involvement of N-Methyl-D-aspartate receptor.
J. Pharmacol. Sci., 92, 428-432 (2003)

- 31) Yamauchi, T., Kashii, S., Yasuyoshi, H., Zhang, S., Honda, Y. and Akaike, A.
Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel: a novel site for neuroprotection.
Inv. Ophthalmol. Vis. Sci., 44, 2750-2756 (2003)
- 32) Yamauchi, T., Kashii, S., Zhang, S., Honda, Y., Ujihara, H. and Akaike, A.
Inhibition of glutamate-induced nitric oxide synthase activation by dopamine in cultured rat retinal neurons.
Neurosci. Lett., 347, 155-158 (2003)
- 33) Shibata, H., Katsuki, H., Nishiwaki, M., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.
Lipopolysaccharide-induced dopaminergic cell death in rat midbrain slice cultures: role of inducible nitric oxide synthase and protection by indomethacin.
J. Neurochem., 86, 1201-1212 (2003)
- 34) Taguchi, R., Nishikawa, H., Kume, T., Terauchi, T., Kaneko, S., Katsuki, H., Yonaga, M., Sugimoto, H. and Akaike, A.
Serofendic acid prevents acute glutamate neurotoxicity in cultured cortical neurons.
Eur. J. Pharmacol., 477, 195-203 (2003)
- 35) Akaike, A., Katsuki, H. and Kume, T.
Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum.
Life Sci., 74, 263-269 (2003)
- 36) Sakka, N., Sawada, H., Izumi, Y., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Shimohama, S. and Akaike, A.
Dopamine is involved in selectivity of dopaminergic neuronal death by rotenone.
NeuroReport, 14, 2425-2428 (2003)
- 37) Shimazu, S., Tsunekawa, H., Yoneda, F., Katsuki, H., Akaike, A. and Janowsky, A.
Transporter-mediated actions of *R*-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane.
Eur. J. Pharmacol., 482, 9-16 (2003)

(2) 口頭発表

(2-A) 国際学会・シンポジウムにおける発表

- 1) Akaike, A.
Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on apoptosis induced by oxidative stress in cultured mesecephalic neurons.
9th International Catecholamine Symposium, Kyoto, Japan (2001. 4)
- 2) Akaike, A., Katsuki, H. and Kume, T.
Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum.
The 4th International Symposium on Receptor Mechanisms, Signal Transduction and Drug Effects, Fukui, Japan (2003. 5)
- 3) Osakada, F., Kawato, Y., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.
Protective effect of serofendic acid on reactive oxygen species-induced neurotoxicity.
The 4th International Symposium on Receptor Mechanisms, Signal Transduction and Drug Effects, Fukui, Japan (2003. 5)
- 4) Shirakawa, H., Katsuki, H., Kume, T., Kaneko, S., Ito, J. and Akaike, A.
Pregnenolone sulfate produces opposite effects on excitotoxicity induced by NMDA and kainate.
The 4th International Symposium on Receptor Mechanisms, Signal Transduction and Drug Effects, Fukui, Japan (2003. 5)
- 5) Akaike, A., Katsuki, H. and Kume, T.
NO and neuronal death.
The 9th Southeast Asian-Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists, Busan, Korea (2003. 8)

(2-B) 国内学会・シンポジウムにおける発表

- 1) 白川久志, 香月博志, 田口良太, 篠原温美, 金子周司, 伊藤壽一, 赤池昭紀
大脳皮質神経細胞における NMDA 誘発電流および神経細胞死に対する neurosteroid の作用
第 74 回日本薬理学会年会, 横浜 (2001. 3)
- 2) 赤池昭紀
興奮性アミノ酸により誘発される神経細胞死の制御
第 26 回日本脳卒中学会総会, 大坂 (2001. 3)

- 3) 西岡直人, 山崎浩誠, 赤池昭紀, 佐藤公道, 金子周司
II-III リンカーを欠損しているヒト α_{1B} (Ca^{2+}) チャネルバリエーションにおける性質の違い
第 74 回日本薬理学会年会, 横浜 (2001. 3)
- 4) 高田悠記, 西尾照子, 久米利明, 山岡淳一, 香月博志, 金子周司, 伊藤壽一, 赤池昭紀
マウス接触性皮膚炎モデルにおける NOS inhibitor による耳介の肥厚の抑制
第 74 回日本薬理学会年会, 横浜 (2001. 3)
- 5) 香月博志, 赤池昭紀
黒質ドパミンニューロン死の制御因子・組織培養を用いたアプローチ
日本薬学会第 121 年会, 札幌 (2001. 3)
- 6) 金津正樹, 木下真理子, 赤池昭紀, 佐藤公道, 金子周司
新規抗痴呆薬 FK906 による N 型 Ca^{2+} チャネル電流の特異的増強作用
第 74 回日本薬理学会年会, 横浜 (2001. 3)
- 7) 久米利明, 橋野朝美, 小坂田文隆, 西川弘之, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀
ニューロン死におけるビタミン E 類縁体の保護作用
日本薬学会第 121 年会, 札幌 (2001. 3)
- 8) 香月博志, 赤池昭紀
標的組織による中脳ドパミンニューロンの保護における NO 生成系制御の関与
第 1 回日本 NO 学会学術集会, 福岡 (2001. 5)
- 9) 久米利明, 香月博志, 赤池昭紀
培養大脳皮質ニューロンにおけるグルタミン酸神経毒性に対する NGF の保護作用
第 1 回日本 NO 学術集会, 福岡 (2001. 5)
- 10) 田口良太, 西川弘之, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀
In vitro 科学的虚血誘発神経細胞死に対するシグマ受容体リガンドの作用
第 99 回日本薬理学会近畿部会, 広島 (2001. 6)
- 11) 赤池昭紀
脳と眼を守るくすり
京都大学春秋講義, 京都 (2001. 6)
- 12) 澤田秀幸, 河野隆一, 木原武士, 作花範子, 中溝知樹, 赤池昭紀, 柴崎浩, 下濱俊
Proteasome はドーパミンニューロン死を伝達し、その抑制は Lewy 小体様封入体を形成する
第 24 回日本神経科学 第 4 4 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001. 9)

- 13) 木下真理子, Kellenberger, C., Luu, B., 鈴木篤, 赤池昭紀, 佐藤公道, 金子周司
α1E 型電位依存症 Ca^{2+} チャネルに選択的なバツタ由来新規ペプチド PMP-D2 の抑制作用
第 2 4 回日本神経科学 第 4 4 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001.9)
- 14) 樋口里, 神吉秀明, 久米利明, 赤池昭紀, 佐藤公道, 森泰生, 金子周司
ラット胎仔由来初代培養大脳皮質ニューロンにおける Trp の発現と機能に関する検討
第 2 4 回日本神経科学 第 4 4 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001.9)
- 15) 白川久志, 香月博志, 田口良太, 篠原温美, 久米利明, 金子周司, 伊藤壽一, 赤池昭紀
NMDA 誘発神経毒性およびホールセル電流に対する neuroactive steroid の作用
第 2 4 回日本神経科学 第 4 4 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001.9)
- 16) 大町成樹, 三上雅久, 衣斐督和, 赤池昭紀, 伊藤信行
中脳黒質に特異的に発現する神経栄養因子 (FGF-20) の作用機構について
第 2 4 回日本神経科学 第 4 4 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001.9)
- 17) 赤池昭紀, 香月博志, 久米利明, 柏井聡, 本田孔士
網膜神経細胞死を制御する内在性保護因子
第 2 1 回日本眼薬理学会 第 1 3 回国際眼研究会議日本部会 合同会議, 東京都 (2001.9)
- 18) 赤池昭紀, 香月博志, 久米利明
グルタミン酸神経毒性を制御する因子
第 2 4 回日本神経科学 第 4 4 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001.9)
- 19) 赤池昭紀
神経細胞死における NO 作用の二面性
第 2 1 回日本眼薬理学会 第 1 3 回国際眼研究会議日本部会 合同会議, 東京都 (2001.9)
- 20) 山内知房, 柏井聡, 本田孔士, 赤池昭紀
網膜神経細胞のグルタミン酸毒性におけるミトコンドリアの役割
第 2 4 回日本神経科学 第 4 4 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001.9)
- 21) 香月博志, 竹中千香子, 柴田治樹, 久米利明, 金子周司, 赤池昭紀
培養中脳ドパミンニューロンの維持における神経活動の役割
第 2 4 回日本神経科学 第 4 4 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001.9)

- 22) 金子周司, Cooper, C. B., 西岡直人, 山崎浩誠, 鈴木篤, 赤池昭紀, 佐藤公道, Zamponi, G. W.
ドメイン II-III リンカーを欠如した新規ヒト α_{1B} ($Ca_v2.2$) 電位依存症 Ca^{2+} チャネル変異体の同定と特徴
第 24 回日本神経科学 第 44 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001. 9)
- 23) 久米利明, 西川弘之, 田口良太, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀
化学的虚血誘発ニューロン死およびグルタミン酸神経毒性に対するシグマ受容体リガンドの作用
第 24 回日本神経科学 第 44 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001. 9)
- 24) 吉田耕平, 中川貴之, 金子周司, 赤池昭紀, 佐藤公道
脊髄膠様質ニューロンの後根反復刺激誘発性緩徐脱分極反応に対するノセプチン及び ATP の作用
第 24 回日本神経科学 第 44 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001. 9)
- 25) Wang, X., 柏井聡, Zhao, L., Tonchev, A., 香月博志, 赤池昭紀, 本田孔士, 山下純宏, 山嶋哲盛
Vitamin B6 protects monkey retinal neurons from ischemic injury.
第 24 回日本神経科学 第 44 回日本神経化学 合同大会, 京都 (2001. 9)
- 26) 篠原温美, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 赤池昭紀
培養大脳皮質切片における化学的虚血誘発障害の内在性調節機構としての K^+ チャネル
第 100 回日本薬理学会近畿部会, 大阪 (2001. 11)
- 27) 鈴木篤, 大森寛之, 木下真理子, 赤池昭紀, 佐藤公道, 金子周司
新規鎮痛薬 ONO-2921 はヒト N 型 (α_{1B}) Ca^{2+} チャネルを頻度依存的に抑制し、不活性チャネルを増加させる
第 75 回日本薬理学会年会, 熊本 (2002. 3)
- 28) 木下真理子, Kellenberger, C., Luu, B., 鈴木篤, 赤池昭紀, 佐藤公道, 金子周司
バッタ由来新規ペプチド PMP-D2 は *Xenopus* 卵母細胞に発現させた電位依存症 $\alpha_{1E}Ca^{2+}$ チャネルを選択的に阻害する
第 75 回日本薬理学会年会, 熊本 (2002. 3)
- 29) 田口良太, 久米利明, 白川久志, 森弘樹, 小坂田文隆, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀, 浅井直樹, 真野成康, 寺内太朗, 浅川直樹, 世永雅弘, 西澤幸夫, 杉本八郎
ウシ胎仔血清由来新規神経保護活性物質の作用
日本薬学会第 122 年会, 千葉 (2002. 3)
- 30) 中田大介, 香月博志, 久米利明, 金子周司 and 赤池昭紀
Explant culture における核形態に基づいた網膜神経細胞死の評価
第 75 回日本薬理学会年会, 熊本 (2002. 3)

- 31) 赤池昭紀, 香月博志, 久米利明
神経細胞死・生存と NO
第 75 回日本薬理学会年会, 熊本 (2002. 3)
- 32) 柴田治樹, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 赤池昭紀
ラット中脳培養切片におけるドパミンニューロンに対するミクログリア活性化およびミトコンドリア阻害の細胞毒性
第 75 回日本薬理学会年会, 熊本 (2002. 3)
- 33) 久米利明, 田口良太, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀, 浅井直樹, 真野成康, 寺内太朗, 浅川直樹, 世永雅弘, 西澤幸夫, 杉本八郎
ウシ胎仔血清由来新規神経保護活性物質の単離
日本薬学会第 122 年会, 千葉 (2002. 3)
- 34) 赤池昭紀
中脳黒質ドパミンニューロン死の制御
千葉神経難病研究会, 千葉 (2002. 4)
- 35) 久米利明, 香月博志, 赤池昭紀
NO 誘発ニューロン死を制御するウシ胎仔血清由来新規物質の単離
第 2 回日本 NO 学会学術集会, 東京 (2002. 5)
- 36) 高田悠記, 米沢淳, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 杉本八郎, 赤池昭紀
培養大脳皮質細胞におけるグルタミン酸神経毒性に対するニコチン受容体を介した donepezil の保護作用
第 101 回日本薬理学会近畿部会, 大阪 (2002. 6)
- 37) 中田大介, 香月博志, 加藤隆史, 久米利明, 赤池昭紀, 金子周司, 西川まき, 柏井聡, 本田孔士
新生仔ラット網膜組織切片培養におけるグルタミン酸神経毒性の評価とその調節機構の検討
第 22 回日本眼薬理学会, 東京都 (2002. 9)
- 38) 赤池昭紀
ウシ胎仔血清由来神経保護物質セロフェンド酸の単離
創薬薬理フォーラム 第 10 回シンポジウム, 東京都 (2002. 9)
- 39) 赤池昭紀
興奮性アミノ酸に誘発される神経細胞死の制御
第 61 回日本脳神経外科学会総会, 長野県松本市 (2002. 10)
- 40) 片山貴博, 南雅文, 伊藤美聖, 中村美香, 山崎裕子, 香月博志, 赤池昭紀, 佐藤公道
NMDA による神経細胞障害はアストロサイトでの monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 産性・遊離を惹起する
ファーマ・バイオフィォーラム 2002, 東京都 (2002. 11)

- 41) 大町成樹, 赤池昭紀, 小西守周, 伊藤信行
中脳黒質のドパミン作動性ニューロンに特異的な新規神経栄養因子について
ファーマ・バイオフォーラム 2002, 東京都 (2002. 11)
- 42) 川上聖子, 樋口里, 鈴木美緒, 久米利明, 赤池昭紀, 佐藤公道, 森泰生, 金子周司
ラット培養大脳皮質ニューロンにおける TRPM2 の発現と H₂O₂ 誘発 Ca²⁺ 濃度上昇の関連性に関する検討
第 102 回日本薬理学会近畿部会, 岡山 (2002. 11)
- 43) 赤池昭紀
中脳黒質ドパミンニューロン死の制御
埼玉パーキンソン病治療研究会, 埼玉県 (2002. 11)
- 44) 森弘樹, 田口良太, 久米利明, 小坂田文隆, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀
ウシ胎子血清由来神経保護活性物質セロフェンド酸によるアポトーシス様ニューロン死の抑制
第 102 回日本薬理学会近畿部会, 岡山 (2002. 11)
- 45) 山田裕二, 鈴木篤, 中尾賢治, Conan.B.Cooper, 赤池昭紀, 佐藤公道, Zamponi, G. W., 金子周司
GFP 標識ヒト N 型 Ca²⁺ チャネルの電気生理学および薬理学的特性に関する検討
第 102 回日本薬理学会近畿部会, 岡山 (2002. 11)
- 46) 作花範子, 澤田秀幸, 泉安彦, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 下濱俊, 赤池昭紀
Rotenone のドパミンニューロン選択的神経毒性に関する検討
ファーマ・バイオフォーラム 2002, 東京都 (2002. 11)
- 47) 吉田耕平, 香月博志, 中溝知樹, 神吉理枝, 河合裕子, 下濱俊, 金子周司, 赤池昭紀
ラット脊髄前角ニューロンにおけるリルゾール誘発電流についての検討
第 102 回日本薬理学会近畿部会, 岡山 (2002. 11)
- 48) 河合裕子, 吉田耕平, 久米利明, 中溝知樹, 神吉理枝, 澤田秀幸, 香月博志, 金子周司, 下濱俊, 赤池昭紀
脊髄ニューロンにおけるグルタミン酸神経毒性に対するセロフェンド酸の作用
ファーマ・バイオフォーラム 2002, 東京都 (2002. 11)

- 49) 伊藤美聖, 南雅文, 片山貴博, 中村美香, 山崎裕子, 香月博志, 赤池昭紀, 佐藤公道
大脳皮質一線条体切片培養系におけるアストロサイトでの monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 産生・遊離に対する NMDA および ATP γ S の効果
第102回日本薬理学会近畿部会, 岡山 (2002. 11)
- 50) 片山貴博, 南雅文, 中村美香, 伊藤美聖, 香月博志, 赤池昭紀, 佐藤公道
ラット大脳皮質一線条体切片培養皮質系における Cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1(CINC-1)産生誘導に関する検討
第123年会日本薬学会, 長崎 (2003. 3)
- 51) 白川久志, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 伊藤壽一, 赤池昭紀
培養大脳皮質細胞におけるカイニン酸誘発神経細胞死に対する pregnenolone sulfate の保護作用
第76回日本薬理学会年会第80回日本生理学会大会, 福岡 (2003. 3)
- 52) 田口良太, 森弘樹, 川戸優香, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀
セロフェンド酸による培養大脳皮質ニューロンにおけるアポトーシス性細胞死の抑制
第76回日本薬理学会年会第80回日本生理学会大会, 福岡 (2003. 3)
- 53) 赤池昭紀
ラジカル・ストレスによるニューロン死を制御する因子
第123年会日本薬学会, 長崎 (2003. 3)
- 54) 赤池昭紀
薬学モデル・コア・カリキュラムの現状と展望
第76回日本薬理学会年会第80回日本生理学会大会, 福岡 (2003. 3)
- 55) 赤池昭紀
教育講演 ウシ胎仔血清由来新規神経保護物質セロフェンド酸の単離と薬理作用
第76回日本薬理学会年会第80回日本生理学会大会, 福岡 (2003. 3)
- 56) 小坂田文隆, 橋野朝美, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 赤池昭紀
培養線条体ニューロンにおけるラジカル誘発細胞毒性に対する vitamin E 類縁体の保護作用
第123年会日本薬学会, 長崎 (2003. 3)
- 57) 柴田治樹, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 赤池昭紀
ラット中脳培養切片においてグリア細胞の活性化によって誘導されるドパミンニューロン死の機序
第123年会日本薬学会, 長崎 (2003. 3)

- 58) 高田悠記, 米沢淳, 久米利明, 香月博志, 金子周司, 杉本八郎, 赤池昭紀
培養大脳皮質細胞における中枢型アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の神経保護作用の機序
第76回日本薬理学会年会第80回日本生理学会大会, 福岡 (2003.3)
- 59) 香月博志 and 赤池昭紀
NMDA 受容体刺激を介する興奮毒性が培養視床下部オレキシンニューロンの選択的変性を誘発する
第76回日本薬理学会年会第80回日本生理学会大会, 福岡 (2003.3)
- 60) 赤池昭紀
神経細胞におけるアポトーシスの制御
第6回日本臨床救急医学会総会, 横浜市 (2003.4)
- 61) 赤池昭紀
神経細胞死を制御する内在性保護因子
第18回21世紀の薬学を巡る京都シンポジウム ニューロサイエンスと創薬 ー寄付講座「創薬神経科学講座」の設立にあたってー, 京都 (2003.5)
- 62) 久米利明, 河合裕子, 中溝知樹, 神吉理枝, 澤田秀幸, 香月博志, 金子周司, 下濱俊, 赤池昭紀
ラット脊髄ニューロンにおけるグルタミン酸神経毒性に対するセロフェンド酸の保護作用
第103回日本薬理学会近畿部会, 福井 (2003.5)
- 63) 赤池昭紀
神経生存と NO-神経保護と神経毒性-
ハイパジールフォーラム大阪 2003, 大阪 (2003.6)
- 64) 金子周司, 赤池昭紀
中枢ニューロンに発現する TRP チャネルの役割
第14回高次脳機能障害シンポジウム ーニューロサイエンスの新展開、中枢神経疾患治療と薬学の貢献ー, 札幌 (2003.9)
- 65) 赤池昭紀
神経保護薬：興奮性アミノ酸により誘発される神経細胞死を制御する薬剤
第15回日本脳循環代謝学会総会, 大阪 (2003.10)
- 66) 赤池昭紀
神経細胞死を制御する内在性保護機構
日本臨床麻酔学会第23回大会, 下関 (2003.10)
- 67) 藤本真二, 香月博志, 久米利明, 金子周司, 赤池昭紀
培養大脳皮質切片において低酸素/グルコース除去により誘発されるグルタミン酸遊離の機序
第104回日本薬理学会近畿部会, 大阪 (2003.11)

- 68) 泉安彦, 澤田秀幸, 作花範子, 山本憲幸, 久米利明, 香月博志, 下濱俊, 赤池昭紀
ドパミンニューロンにおいて二価鉄は 6-OHDA 誘発アポトーシスを抑制する
第 104 回日本薬理学会近畿部会, 大阪 (2003.11)

(3) 出版物

- 1) 佐藤公道、赤池昭紀編
別冊 医学のあゆみ 7 回膜貫通型受容体研究の新展開 —ポストゲノム時代の受容体研究のゆくえ—(医歯薬出版、東京、2001)
- 2) 赤池昭紀 他 67 名
第 14 改正日本薬局方解説書 (廣川書店、東京、2001)
- 3) 赤池昭紀
別冊 医学のあゆみ 中枢神経変性疾患と NO
204, 577-581 (医歯薬出版、東京、2003)
- 4) 赤池昭紀 他 27 名
グッドマン・ギルマン薬理書 第 10 版—薬物治療の基礎と臨床—(廣川書店、東京、2003)

(4) 参考資料

- 1) 脳神経細胞の死滅防止物質
読売新聞 (読売新聞大阪本社)
2002 年 2 月 26 日夕刊、第 1 面
- 2) 神経細胞守る新物質
朝日新聞 (朝日新聞大阪本社)
2002 年 2 月 26 日夕刊、第 1 面
- 3) 脳の神経細胞守る「活性物質」を発見
京都新聞
2002 年 2 月 26 日夕刊、第 1 面
- 4) アルツハイマー病等の治療に応用
薬事日報
2002 年 3 月 20 日、第 5 面

研究発表論文集 目次

英文原著

1. $\alpha 7$ nicotinic receptor transduces signals to phosphatidylinositol 3-kinase to block a β -amyloid-induced neurotoxicity. 1
Kihara, T., Shimohama, S., Sawada, H., Honda, K., Nakamizo, T., Shibasaki, H., Kume, T. and Akaike, A.
J. Biol. Chem., 276, 13541-13546 (2001)
2. Nongenomic antiapoptotic signal transduction by estrogen in cultured cortical neurons. 7
Honda, K., Shimohama, S., Sawada, H., Kihara, T., Nakamizo, T., Shibasaki, H. and Akaike, A.
Neurosci. Res., 64, 466-475 (2001)
3. Superoxide dismutase activity in organotypic midbrain-striatum co-cultures is associated with resistance of dopaminergic neurons to excitotoxicity. 17
Katsuki, H., Tomita, M., Takenaka, C., Shirakawa, H., Shimazu, S., Ibi, M., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.
J. Neurochem., 76, 1336-1345 (2001)
4. Requirement of neural activity for the maintenance of dopaminergic neurons in rat midbrain slice cultures. 27
Katsuki, H., Takenaka, C., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.
Neurosci. Lett., 300, 166-170 (2001)
5. (-) -1- (Benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane enhances locomotor activity in rats due to its ability to induce dopamine release. 32
Shimazu, S., Takahata, K., Katsuki, H., Tsunekawa, H., Tanigawa, A., Yoneda, F., Knoll, J. and Akaike, A.
Eur. J. Pharmacol., 421, 181-189 (2001)
6. Protective effects of $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. 41
Ibi, M., Nakanishi, M., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Shimohama, S. and Akaike, A.
Neuropharm., 40, 761-771 (2001)
7. N-Methyl-D-Aspartate receptor-mediated mitochondrial Ca^{2+} overload in acute excitotoxic motor neuron death: a mechanism distinct from chronic neurotoxicity after Ca^{2+} influx. 52
Urushitani, M., Nakamizo, T., Inoue, R., Sawada, H., Kihara, T., Honda, K., Akaike, A. and Shimohama, S.
Neurosci. Res., 63, 377-387 (2001)

8. Activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor is essential for the opening of mouse TRP5 channels. 63
Kanki, H., Kinoshita, M., Akaike, A., Satoh, M., Mori, Y. and Kaneko, S.
Mol. Pharm., 60, 989-998 (2001)
9. Binding of $G\alpha_o$ N terminus is responsible for the voltage-resistant inhibition of α_{1A} (P/Q-type, $Ca_v2.1$) Ca^{2+} channels. 73
Kinoshita, M., Nukada, T., Asano, T., Mori, Y., Akaike, A., Satoh, M. and Kaneko, S.
J. Biol. Chem., 276, 28731-28738 (2001)
10. α -Synuclein protein is not scavenged in neuronal loss induced by kainic acid or focal ischemia. 81
Kitamura, Y., Ishida, Y., Takata, K., Kakimura, J.-i., Mizutani, H., Shimohama, S., Akaike, A. and Taniguchi, T.
Brain Res., 898, 181-185 (2001)
11. Isolation of a diterpenoid substance with potent neuroprotective activity from fetal calf serum. 86
Kume, T., Asai, N., Nishikawa, H., Mano, N., Terauchi, T., Taguchi, R., Shirakawa, H., Osakada, F., Mori, H., Asakawa, N., Yonaga, M., Nishizawa, Y., Sugimoto, H., Shimohama, S., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99, 3288-3293 (2002)
12. Synthesis and absolute configuration of serofendic acids. 92
Terauchi, T., Asai, N., Yonaga, M., Kume, T., Akaike, A. and Sugimoto, H.
Tetrahedron Lett., 43, 3625-3628 (2002)
13. Antagonism of NMDA receptors by σ receptor ligands attenuates chemical ischemia-induced neuronal death in vitro. 96
Kume, T., Nishikawa, H., Taguchi, R., Hashino, A., Katsuki, H., Kaneko, S., Minami, M., Satoh, M. and Akaike, A.
Eur. J. Pharmacol., 455, 91-100 (2002)
14. Regulation of N-methyl-D-aspartate cytotoxicity by neuroactive steroids in rat cortical neurons. 106
Shirakawa, H., Katsuki, H., Kume, T., Kaneko, S., Ito, J. and Akaike, A.
Eur. J. Pharmacol., 454, 165-175 (2002)
15. Protective effect of dopamine D2 agonists in cortical neurons via the 10phosphatidylinositol 3 kinase cascade. 117
Kihara, T., Shimohama, S., Sawada, H., Honda, K., Nakamizo, T., Kanki, R., Yamashita, H. and Akaike, A.
J. Neurosci. Res., 70, 274-282 (2002)

16. Estradiol protects dopaminergic neurons in a MPP⁺Parkinson's disease model. 126
Sawada, H., Ibi, M., Kihara, T., Honda, K., Nakamizo, T., Kanki, R.,
Nakanishi, M., Sakka, N., Akaike, A. and Shimohama, S.
Neuropharm., 42, 1056-1064 (2002)
17. Eitotoxic injury induces production of monocyte chemoattractant protein-1 in rat 135
cortico-striatal slice cultures.
Katayama, T., Minami, M., Nakamura, M., Ito, M., Katsuki, H., Akaike, A.
and Satoh, M.
Neurosci. Lett., 328, 277-280 (2002)
18. Quantification of axotomized ganglion cell death by explant culture of the rat 139
retina.
Manabe, S.-i., Kashii, S., Honda, Y., Yamamoto, R., Katsuki, H. and Akaike,
A.
Neurosci. Lett., 334, 33-36 (2002)
19. Vitamin B6 protects primate retinal neurons from ischemic injury. 143
Wang, X.-D., Kashii, S., Zhao, L., Tonchev, B. A., Katsuki, H., Akaike, A.,
Honda, Y., Yamashita, J. and Yamashima, T.
Brain Res., 940, 36-43 (2002)
20. New insight into the functional role of acetylcholine in developing embryonic rat 151
retinal newrons.
Yasuyoshi, H., Kashii, S., Kikuchi, M., Zhang, S., Honda, Y. and Akaike, A.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 43, 446-451 (2002)
21. Adenosine 5'-triphosphate inhibits slow depolarization induced by repetitive 157
dorsal root stimulation via P2Y purinoceptors in substantia gelatinosa neurons of
the adult rat spinal cord slices with the dorsal root attached.
Yoshida, K., Nakagawa, T., Kaneko, S., Akaike, A. and Satoh, M.
Neurosci. Lett., 320, 121-124 (2002)
22. Identification and characterization of novel human Ca_v2.2(α_{1B}) calcium channel 161
variants lacking the synaptic protein interaction site.
Kaneko, S., Cooper, B. C., Nishioka, N., Yamasaki, H., Suzuki, A., Jarvis, E.
S., Akaike, A., Satoh, M. and Zamponi, W. G.
J. Neurosci., 22, 82-92 (2002)
23. Protective effects of selegiline and desmethylselegiline against N-methyl-D- 172
aspartate-induced rat retinal damage.
Takahata, K., Katsuki, H., Kobayashi, Y., Muraoka, S., Yoneda, F., Kume, T.,
Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.
Eur. J. Pharmacol., 458, 81-89 (2003)

24. Phosphodiesterase inhibitors are neuroprotective to cultured spinal motor neurons. 181
Nakamizo, T., Kawamata, J., Yoshida, K., Kawai, Y., Kanki, R., Sawada, H., Kihara, T., Yamashita, H., Shibasaki, H., Akaike, A. and Shimohama, S.
J. Neurosci. Res., 71, 485-495 (2003)
25. Hyperbilirubinemia protects against focal ischemia in rats. 192
Kitamura, Y., Ishida, Y., Takata, K., Mizutani, H., Kakimura, J.-i., Inden, M., Nakata, J., Taniguchi, T., Tsukahara, T., Akaike, A. and Shimohama, S.
J. Neurosci. Res., 71, 544-550 (2003)
26. Neuroprotective effects of α -tocopherol on oxidative stress in rat striatal cultures. 199
Osakada, F., Hashino, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S. and Akaike, A.
Eur. J. Pharmacol., 465, 15-22 (2003)
27. Retinal neuronal death induced by intraocular administration of a nitric oxide donor and its rescue by neurotrophic factors in rats. 207
Takahata, K., Katsuki, H., Kume, T., Nakata, D., Ito, K., Muraoka, S., Yoneda, F., Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 44, 1760-1766 (2003)
28. N-Methyl-D-aspartate receptors contribute to the maintenance of dopaminergic neurons in rat midbrain slice cultures. 214
Katsuki, H., Shibata, H., Takenaka, C., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.
Neurosci. Lett., 341, 123-126 (2003)
29. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. 218
Takada, Y., Yonezawa, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Sugimoto, H. and Akaike, A.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 306, 772-777 (2003)
30. Retinal neurotoxicity of nitric oxide donors with different half-life of nitric oxide release: involvement of N-Methyl-D-aspartate receptor. 224
Takahata, K., Katsuki, H., Kume, T., Ito, K., Tochikawa, Y., Muraoka, S., Yoneda, F., Kashii, S., Honda, Y. and Akaike, A.
J. Pharmacol. Sci., 92, 428-432 (2003)
31. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel: a novel site for neuroprotection. 229
Yamauchi, T., Kashii, S., Yasuyoshi, H., Zhang, S., Honda, Y. and Akaike, A.
Inv. Ophthalmol. Vis. Sci., 44, 2750-2756 (2003)
32. Inhibition of glutamate-induced nitric oxide synthase activation by dopamine in cultured rat retinal neurons. 236
Yamauchi, T., Kashii, S., Zhang, S., Honda, Y., Ujihara, H. and Akaike, A.
Neurosci. Lett., 347, 155-158 (2003)

33. Lipopolysaccharide-induced dopaminergic cell death in rat midbrain slice cultures: role of inducible nitric oxide synthase and protection by indomethacin. 240
Shibata, H., Katsuki, H., Nishiwaki, M., Kume, T., Kaneko, S. and Akaike, A.
J. Neurochem., 86, 1201-1212 (2003)
34. Serofendic acid prevents acute glutamate neurotoxicity in cultured cortical neurons. 252
Taguchi, R., Nishikawa, H., Kume, T., Terauchi, T., Kaneko, S., Katsuki, H., Yonaga, M., Sugimoto, H. and Akaike, A.
Eur. J. Pharmacol., 477, 195-203 (2003)
35. Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum. 261
Akaike, A., Katsuki, H. and Kume, T.
Life Sci., 74, 263-269 (2003)
36. Dopamine is involved in selectivity of dopaminergic neuronal death by rotenone. 269
Sakka, N., Sawada, H., Izumi, Y., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Shimohama, S. and Akaike, A.
NeuroReport, 14, 2425-2428 (2003)
37. Transporter-mediated actions of *R*-(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane. 273
Shimazu, S., Tsunekawa, H., Yoneda, F., Katsuki, H., Akaike, A. and Janowsky, A.
Eur. J. Pharmacol., 482, 9-16 (2003)

和文総説

1. ドパミン受容体と Parkinson 病 281
香月博志, 赤池昭紀
別冊 医学のあゆみ 7 回膜貫通型受容体研究の新展開, 133-137 (2001)
2. 中脳ニューロンのアポトーシス制御因子 286
赤池昭紀
医学のあゆみ, 198, 152-153 (2001)
3. 神経細胞死・生存における NO の役割 288
赤池昭紀, 香月博志, 久米利明
日薬理誌, 119, 15-20 (2002)
4. グルタミン酸神経毒性に対するビタミン D の神経保護作用 294
赤池昭紀
Clinical Neurosci., 20, 378-379 (2002)

5. 中枢神経変性疾患と NO 296
赤池昭紀
別冊 医学のあゆみ, 204, 577-581 (2003)
6. Neuroprotection : 現状と将来像 301
永津俊治, Tatton, W. G., Tatton, N. A., 赤池昭紀, 近藤智善, 直井信, 野村靖幸, 丸山和佳子
Progress in Medicine, 21, 201-232 (2001)

参考資料

1. 脳神経細胞の死滅防止物質 334
読売新聞 (読売新聞大阪本社)
2002 年 2 月 26 日夕刊、第 1 面
2. 神経細胞守る新物質 335
朝日新聞 (朝日新聞大阪本社)
2002 年 2 月 26 日夕刊、第 1 面
3. 脳の神経細胞守る「活性物質」を発見 336
京都新聞
2002 年 2 月 26 日夕刊、第 1 面
4. アルツハイマー病等の治療に応用 337
薬事日報
2002 年 3 月 20 日、第 5 面